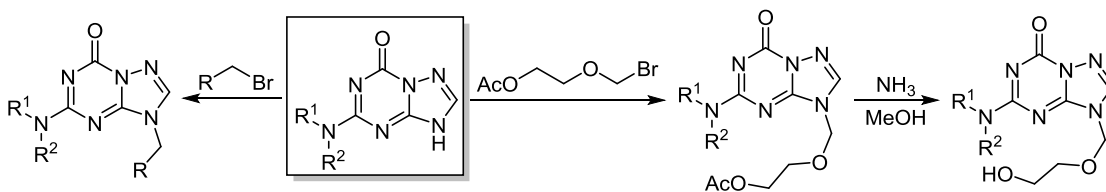


Алкилирование [1,2,4]триазоло[1,5-*a*][1,3,5]триазин-7(3*H*)-онов

Ирина В. Ульянкина¹, Анна В. Заводская¹, Виктор Е. Парфенов¹, Александр А. Гидаспов¹,
Андрей К. Ширяев¹, Евгения В. Селезнева¹, Владимир В. Бахарев^{1*}

¹ Самарский государственный технический университет,
ул. Молодогвардейская, 244, Самара 443100, Россия, e-mail: knilsstu@gmail.com

Поступило 24.06.2016
Принято после доработки 22.09.2016



Приведены результаты пионерских исследований по алкилированию конденсированной системы [1,2,4]триазоло[1,5-*a*][1,3,5]триазина. Представлены результаты квантово-химических расчетов реакции 5-диметиламино[1,2,4]триазоло[1,5-*a*][1,3,5]триазин-7(3*H*)-она с этилбромидом. Реакция 5-аминозамещенных [1,2,4]триазоло[1,5-*a*][1,3,5]триазин-7(3*H*)-онов с аллил-, этил- и (2-ацетоксиэтокси)метилбромидом протекает селективно с образованием продуктов алкилирования по атому азота N-3 гетероциклической системы. Снятие ацетильной защиты с 5-аминозамещенных {2-[(7-оксо[1,2,4]триазоло[1,5-*a*][1,3,5]триазин-3(7*H*)-ил)метокси]этил}ацетатов дает 5-аза-аналоги ацикловира, содержащие замещенную аминогруппу в положении 5 гетероциклической системы 3-[(2-гидроксиэтокси)метил][1,2,4]триазоло[1,5-*a*][1,3,5]триазин-7(3*H*)-она.

Ключевые слова: 5-аза-аналоги ацикловира, 5-аминозамещенные 3-алкил[1,2,4]триазоло[1,5-*a*][1,3,5]триазин-7(3*H*)-оны, [1,2,4]триазоло[1,5-*a*][1,3,5]триазины, алкилирование.

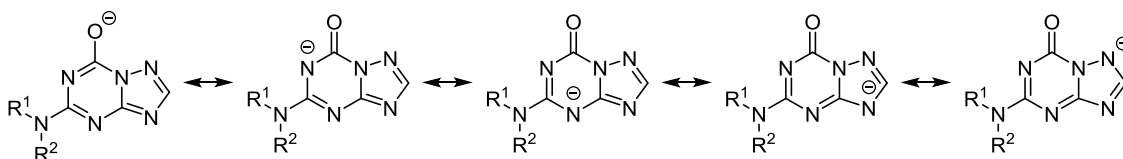
Ациклические аналоги природных нуклеозидов широко используются в противовирусной терапии благодаря их способности ингибировать активность ДНК-полимеразы, тимидинкиназы или обратной транскриптазы и тем самым блокировать репликацию вирусной ДНК. Однако практически все применяемые в настоящее время противовирусные препараты нуклеозидной природы имеют целый ряд побочных эффектов при длительном применении. В связи с этим не прекращается поиск новых ациклических нуклеозидов и их аза- и дезазааналогов с низкой токсичностью и хорошей переносимостью. Из аза- или дезазааналогов природных гетероциклов возможно получение аномальных по гетероциклическому фрагменту нуклеозидов.¹ Из ациклических аналогов природных углеводов возможно получение аномальных по углеводному фрагменту нуклеозидов.²

Для построения нуклеозидной связи C–N используются реакция Мицунобу, аза-присоединение по Михаэлю, расщепление углеводного цикла по одной или двум связям и наиболее часто реакция алкилирования гетероциклической системы.² Применение последнего метода осложняется полидентной природой анионов полиазотистых гетероциклов и наличием

экзоциклических реакционноспособных групп, поэтому для обеспечения региоселективности реакции алкилирования и получения нужного структурного изомера используют защитные группы, что значительно усложняет осуществление реакции.² Алкилирование конденсированных 1,2,4-триазолоазинов достаточно широко используется для синтеза биоактивных соединений.³

Система [1,2,4]триазоло[1,5-*a*][1,3,5]триазина является 5-аза-аналогом пурина и поэтому представляет интерес как базовая структура для дизайна биологически активных соединений. В этом ряду соединений уже найдены ингибиторы аденозиновых рецепторов типа A_{2a},⁴ иммунодепрессанты,⁵ антидепрессанты,⁶ противоопухолевые соединения⁷ и гербициды.⁸ С точки зрения расширения объектов для поиска биологически активных соединений несомненный интерес представляют построенные на основе 5-аминопроизводных [1,2,4]триазоло[1,5-*a*][1,3,5]триазин-7(3*H*)-онов аномальные нуклеозиды (5-аза-гуанины), которые вообще не описаны в литературе, несмотря на то, что сами [1,2,4]триазоло[1,5-*a*][1,3,5]триазины известны уже более 60 лет.⁹ С целью синтеза таких нуклеозидов нами осуществлено алкилирование 5-алкил(диалкил, циклоалкил)амино-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*][1,3,5]триазин-7(3*H*)-онов.

Схема 1



Анион 5-аминозамещенного [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]-[1,3,5]триазин-7(3*H*)-она является полиидентным, распределение электронной плотности в нем может быть отображено с помощью пяти резонансных структур (схема 1). Это допускает возможность его алкилирования по пяти реакционным центрам: экзоциклическому атому кислорода и четырем атомам азота циклической системы (N-1 и N-3 цикла триазола, а также N-4 и N-6 цикла 1,3,5-триазина).

В качестве модельного соединения для квантово-химических расчетов был выбран 5-диметиламино-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*][1,3,5]триазин-7(3*H*)-он (**1a**). Как показали предварительные расчеты, алкилирование по атомам азота 1,3,5-триазинового фрагмента сильно экранировано диметиламиногруппой в положении 5. Поэтому нами были рассмотрены только оставшиеся три направления реакции для аниона 5-диметиламино-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*][1,3,5]триазин-7(3*H*)-она (**A**): по атомам азота N-3 (путь *a*), N-1 (путь *b*) и по атому кислорода (путь *c*) (схема 2). Для этих направлений методом B3LYP/6-311++G(d,p) были рассчитаны энергии активации реакции аниона 5-диметиламино-триазоло[1,5-*a*]-[1,3,5]триазин-7(3*H*)-она (**A**) с бромэтаном (рис. 1) с учетом влияния ДМСО в качестве растворителя.

Расчеты показали, что наиболее вероятен путь *a* – атака реагентом атома N-3. Наибольшая энергия активации соответствует атаке по атому N-1 (путь *b*), что, вероятно, обусловлено препятствиями со стороны атома кислорода. В пользу этого свидетельствует то, что в переходном состоянии связь C–C реагента располагается в плоскости, перпендикулярной плоскости гетероциклической системы. Для переходных состояний **TSa** и **TSc** эта связь копланарна плоскости субстрата. Разность энергий активации путей *a* и *c* очень мала (1.1 кДж/моль, рис. 1). Это можно объяснить тем, что атом водорода Н-2 не позволяет расположиться связи C–C реагента в плоскости субстрата, что несколько увеличивает энергию активации алкилирования по атому N-3. Копланарное расположение связи C–C реагента и гетероцикла благоприятствует сопряжению π -электронной системы последнего со связями C–Н метиленовой группы бромистого этила, что понижает энергию системы в целом. Необходимо отметить, что термодинамический фактор также благоприятствует пути *a* – энергия продукта **Pa** наименьшая.

Результаты расчетов подтверждаются экспериментальными данными по алкилированию 5-диметиламино[1,2,4]триазоло[1,5-*a*][1,3,5]триазин-7(3*H*)-она (**1a**)¹⁰ этилбромидом (схема 3). В результате был получен единственный из возможных изомеров – 3-этил-5-диметиламино[1,2,4]-триазоло[1,5-*a*][1,3,5]триазин-

Схема 2

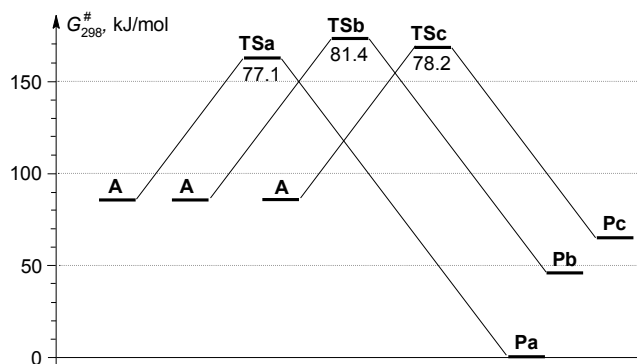
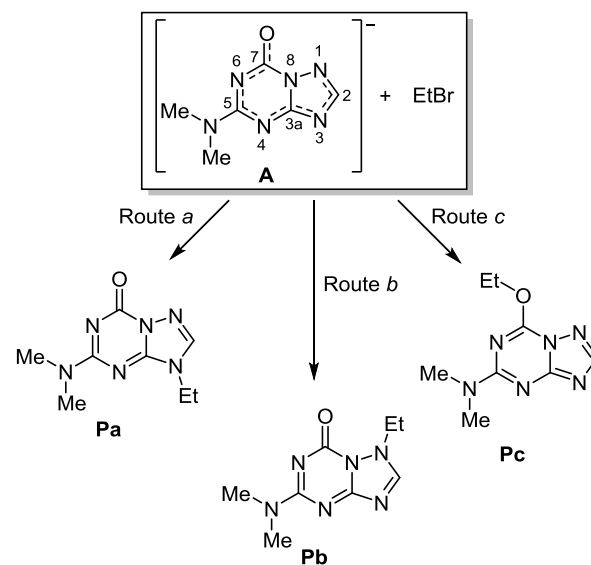
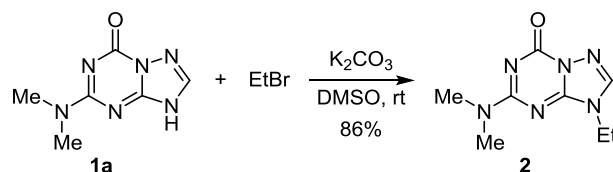


Рисунок 1. Энергетическая диаграмма возможных направлений реакции этилирования аниона 5-диметиламино[1,2,4]триазоло[1,5-*a*][1,3,5]триазин-7(3*H*)-она (**A**) (схема 2): **TSa**, **TSb**, **TSc** – переходные состояния и **Pa**, **Pb**, **Pc** – продукты реакции, полученные соответственно путями *a*, *b*, *c*. ΔG_{298}^\ddagger – энергия активации.

Схема 3



7(3*H*)-он (**2**) (анализ реакционной смеси методом ТСХ показал, что образуется только один продукт алкилирования).

Использование ДМСО в качестве растворителя в реакции алкилирования позволяет значительно увеличить растворимость промежуточно образующейся калиевой соли соединения **1a**. Однако выделение продукта вызвало определенные сложности, связанные с удалением растворителя, которые делали метод синтеза труднореализуемым. Поэтому в дальнейших экспериментах мы перешли к использованию ацетонитрила вместо ДМСО, при этом для повышения растворимости калиевых солей **1a–f** был использован известный катализатор межфазного переноса – дибензо-18-краун-6. Реакцию проводили при молярном соотношении исходное соединение **1a–f**: основание : алкилирующий агент – 1:1.5:3 и при температурах 55–70 °С, так как при температурах 20–25 °С реакция протекала очень медленно (табл. 1).

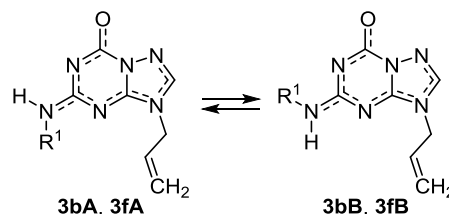
Направление алкилирования было определено на основе анализа ИК спектров, а также спектров ЯМР ¹H, ¹³C, 2D ¹H–¹³C НМВС. Наличие в ИК спектрах продуктов **2**, **3a–f** полосы поглощения карбонильной группы (1693–1714 см⁻¹) подтверждает, что алкилирование проходит по одному из атомов азота гетероциклической системы. В спектре ЯМР ¹H соединения **2** сигнал протонов метиленовой группы находится при 3.99 м. д., в спектрах соединений **3a–f** сигналы метиленовых протонов аллильной группы смещаются в более слабое поле – 4.51–4.49 м. д. Наличие в соединениях **2**, **3a–f** взаимодействия (кросс-пики в спектрах 2D ¹H–¹³C НМВС) между метиленовыми протонами алкильного заместителя и двумя атомами углерода (цикла 1,2,4-триазола и узловым атомом всей гетероциклической системы) однозначно указывает, что алкильный заместитель находится в положении 3 [1,2,4]-триазоло[1,5-*a*][1,3,5]триазин-7(3*H*)-она. Таким образом, в результате алкилирования образуются 5-аминозаме-

щенные 3-этил(аллил)[1,2,4]триазоло[1,5-*a*][1,3,5]триазин-7(3*H*)-оны **2** и **3a–f**.

Полученные данные существенно отличаются от результатов алкилирования 5-диметиламинотетразоло[1,5-*a*][1,3,5]триазин-7-она аллилбромидом.¹¹ Эти различия связаны с более электроноакцепторным характером цикла тетразола по сравнению с циклом 1,2,4-триазола,¹² что значительно увеличивает гидролитическую нестабильность продукта 3-алкилирования и приводит к образованию тетразолилгуанидинонов. С другой стороны, алкилирование по атому кислорода карбонильной группы сопровождается раскрытием цикла тетразола и образованием более стабильной гетероароматической системы азидо-1,3,5-триазина. Подобные трансформации в условиях алкилирования системы 1,2,4-триазоло-1,3,5-триазина не реализуются. Вопрос гидролитической стабильности соединений **2** и **3** требует дополнительных исследований.

Анализ спектров ЯМР ¹H и ¹³C соединений **3b,f** указывает на наличие затрудненности вращения вокруг экзоциклической связи C(5)–N в ДМСО-*d*₆ (схема 4). В спектрах ЯМР ¹³C присутствует двойной набор сигналов атомов углерода гетероциклической системы и заместителей. В спектрах ЯМР ¹H разделение сигналов протонов метиленовой группы аллильного заместителя, протона аминогруппы и протона СН цикла 1,2,4-триазола позволяет рассчитать соотношение конформеров **A** и **B**. Для соединения **3b** при 30 °С оно составляет 3 : 7, для соединения **3f** – 1 : 1 (рис. 2).

Схема 4



При нагревании соединения **3f** выше 60 °С происходит полное усреднение сигналов протонов метиленовой группы аллильного заместителя и протона СН

Таблица 1. Условия и выходы продуктов реакции 5-алкил(диалкил, циклоалкил)амино[1,2,4]триазоло[1,5-*a*][1,3,5]триазин-7-онов **1a–f** с аллилбромидом

Исходное соединение	R ¹ R ² N	Температура, °С	Время, ч	Продукт	Выход, %
1a	Me ₂ N	55	24	3a	75
1b	<i>i</i> -PrNH	60	48	3b	59
1c	(CH ₂) ₄ N	60	48	3c	66
1d	(CH ₂) ₅ N	70	36	3d	71
1e	O(CH ₂ CH ₂) ₂ N	60	48	3e	73
1f	AdNH	60	72	3f	60

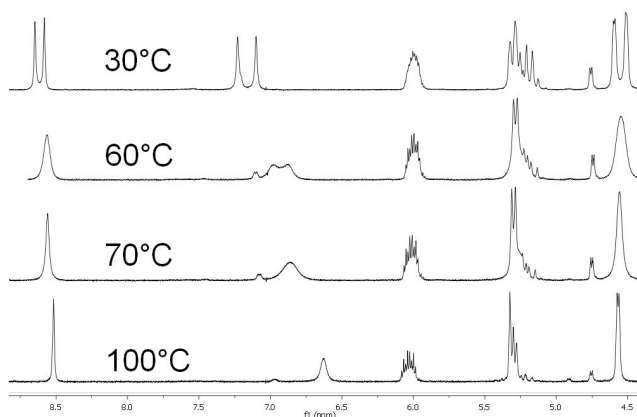
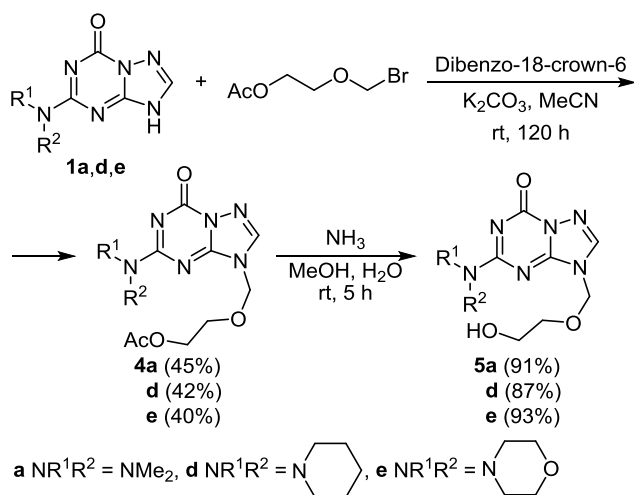


Рисунок 2. Результаты температурного эксперимента ЯМР ¹H для соединения **3f** в ДМСО-*d*₆.

цикла 1,2,4-триазола, при нагревании выше 70 °С – протона NH аминного заместителя (рис. 2). Это указывает на преодоление барьера вращения, то есть при температуре выше 70 °С алкиламинозаместитель может свободно вращаться вокруг экзоциклической связи C(5)–N. Подобная затрудненность вращения вокруг экзоциклической связи C–N наблюдалась и для других алкиламинопроизводных 1,3,5-триазина.¹³

С целью синтеза аза-аналогов ацикловира было проведено алкилирование 5-алкил(диалкил, циклоалкил)-амино[1,2,4]триазоло[1,5-*a*][1,3,5]триазин-7(3*H*)-онов **1a,d,e** (2-ацетоксиэтокси)метилбромидом (схема 5). Алкилирование проходит аналогично реакции с аллил- и этилбромидом по триазольному атому N-3 цикла с образованием 3-(2-ацетоксиэтоксиметил)-5-диалкил-(циклоалкил)амино[1,2,4]триазоло[1,5-*a*][1,3,5]триазин-7(3*H*)-онов **4a,d,e**. Удаление ацетильной защиты действием аммиака в метаноле в мягких условиях приводит к образованию 5-аза-аналогов ацикловира **5a,d,e**, содержащих замещенную аминогруппу в положении 5 гетероциклической системы.

Схема 5



Таким образом, впервые проведено исследование алкилирования 5-аминозамещенных [1,2,4]триазоло[1,5-*a*][1,3,5]триазин-7(3*H*)-онов этил-, аллил- и ацетоксиэтоксиметилбромидом. Несмотря на небольшую разницу в энергии переходных состояний в пути к возможным продуктам, в результате реакции образуется единственный из пяти возможных продуктов алкилирования – 5-аминозамещенный 3-*R*-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*][1,3,5]триазин-7(3*H*)-он. В реакции 5-аминозамещенных [1,2,4]триазоло[1,5-*a*][1,3,5]триазин-7(3*H*)-онов с ацетоксиэтоксиметилбромидом с последующим снятием ацетильной защиты синтезирован ряд 5-аза-аналогов ацикловира, содержащих циклоалкиламинозаместители в положении 5. Для продуктов алкилирования, содержащих протон при атоме азота в положении 5 гетероциклической системы, методом спектроскопии ЯМР обнаружено образование двух конформеров, различающихся пространственным расположением алкильного заместителя и протона.

Экспериментальная часть

ИК спектры зарегистрированы на фурье-спектрометре Avatar 360ESP с использованием приставки нарушенного полного внутреннего отражения (НПВО). Спектры ЯМР ¹H и ¹³C зарегистрированы на спектрометре JEOL JNM ECX-400 (400 и 100 МГц соответственно) в ДМСО-*d*₆, внутренний стандарт ТМС. Элементный анализ выполнен на приборе EuroVector EA 3000. Температуры плавления определены на приборе Gallenkamp и не исправлены. Контроль за ходом реакций и чистотой полученных соединений осуществлен методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254 (элюент – дихлорэтан–MeOH, 8:2, визуализация хроматограмм УФ облучением при 254 нм). Реактивы и растворители категории "хч" использованы без дополнительной очистки.

Исходные соединения **1a–f** синтезированы по ранее опубликованной авторами методике.¹⁰

Реакция 5-диметиламино[1,2,4]триазоло[1,5-*a*][1,3,5]триазин-7(3*H*)-она **1a с этилбромидом.** К суспензии 1.8 г (10 ммоль) соединения **1a** в 20 мл ДМСО добавляют 2.07 г (15 ммоль) K₂CO₃. Реакционную смесь перемешивают при 20 °С в течение 20 мин, затем приливают 2.25 мл (3.27 г, 30 ммоль) этилбромид и продолжают перемешивание 48 ч. Растворитель отгоняют при пониженном давлении и остаток обрабатывают 30 мл воды. Осадок отфильтровывают и сушат на воздухе. Полученный 5-(диметиламино)-3-этил[1,2,4]триазоло[1,5-*a*][1,3,5]триазин-7(3*H*)-он (**2**) перекристаллизовывают из ацетона. Выход 1.79 г (86%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 190–191 °С. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3097, 3058, 2983, 2935, 1699, 1621, 1567, 1537, 1454, 1394, 1338, 1297, 1209, 1089, 1072, 898, 804, 769, 717. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.42 (3H, т, *J* = 7.3, CH₃); 3.12 (6H, с, NCH₃); 3.99 (2H, к, *J* = 7.3, CH₂); 8.59 (1H, с, CH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 12.8 (CH₃); 36.2 (NCH₃); 38.2 (NCH₂); 140.3 (CH); 147.6 (C=O); 152.1 (C-3a); 162.7 (C–NMe₂). Найдено, %: С 46.32; Н 6.03; N 40.23. С₈H₁₂N₆O. Вычислено, %: С 46.15; Н 5.81; N 40.36.

Реакция 5-аминозамещенных [1,2,4]триазоло[1,5-*a*][1,3,5]триазин-7(3*H*)-онов **1a–f с аллилбромидом** (общая методика). К суспензии 10 ммоль соединения **1a–f** в 20 мл ацетонитрила добавляют 2.07 г (15 ммоль) K₂CO₃ и 0.18 г (0.5 ммоль) дибензо-18-краун-6. Реакционную смесь перемешивают при 20 °С в течение 20 мин, затем приливают 2.6 мл (3.63 г, 30 ммоль) аллилбромид. Продолжают перемешивание при температуре, указанной в табл. 1. Окончание реакции фиксируют методом ТСХ по отсутствию калиевой соли исходного соединения **1a–f**. По окончании реакции растворитель отгоняют при пониженном давлении и остаток обрабатывают 30 мл воды. Осадок отфильтровывают, сушат на воздухе и перекристаллизовывают из ацетона. Получают соединения **3a–f**.

3-Аллил-5-(диметиламино)[1,2,4]триазоло[1,5-*a*][1,3,5]триазин-7(3*H*)-он (3a**).** Выход 1.65 г (75%). Белые кристаллы. Т. пл. 188–189 °С. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3099, 3078, 3039, 2982, 2951, 2875, 2793, 1701, 1649,

1614, 1558, 1545, 1470, 1454, 1429, 1404, 1392, 1369, 1350, 1300, 1227, 1196, 1159, 1016, 966, 960, 920, 835, 789, 771, 723, 712. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.10 (6H, с, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 4.58 (2H, д. т., $J = 5.7$, $J = 1.4$, NCH_2); 5.24–5.32 (2H, м, $\text{CH}=\underline{\text{C}}\text{H}_2$); 5.96–6.08 (1H, м, $\text{C}\underline{\text{H}}=\text{CH}_2$); 8.62 (1H, с, Н-2). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 36.4 и 36.6 ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 45.0 (NCH_2); 118.9 ($\text{CH}=\underline{\text{C}}\text{H}_2$); 130.9 ($\text{C}\underline{\text{H}}=\text{CH}_2$); 141.0 (C-2); 148.0 (C=O); 152.2 (C-3a); 162.7 ($\underline{\text{C}}-\text{NMe}_2$). Найдено, %: С 48.92; Н 5.60; N 38.29. $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_6\text{O}$. Вычислено, %: С 49.08; Н 5.49; N 38.16.

3-Аллил-5-(изопропиламино)[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]-[1,3,5]триазин-7(3*H*)-он (3b). Выход 1.38 г (59%). Белые кристаллы. Т. пл. 212–213 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3223, 3138, 3084, 2968, 2933, 2875, 1699, 1624, 1597, 1547, 1481, 1466, 1427, 1362, 1336, 1290, 1257, 1215, 1167, 1142, 1130, 1111, 931, 860, 773, 715. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.07–1.14 (6H, м, 2CH_3); 3.97–4.10 (1H, м, $\text{C}\underline{\text{H}}\text{Me}_2$); 4.52 (1.3H, д, $J = 5.1$, NCH_2); 4.58 (0.7H, д, $J = 5.4$, NCH_2); 5.12–5.32 (2H, м, $\text{CH}=\underline{\text{C}}\text{H}_2$); 5.93–6.07 (1H, м, $\text{C}\underline{\text{H}}=\text{CH}_2$); 7.57–7.64 (1H, м, NH); 8.62 (0.7H, с) и 8.65 (0.3H, с, Н-2). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 22.2, 22.3 (CH_3); 42.4, 42.5 ($\text{C}\underline{\text{H}}\text{Me}_2$); 45.0, 45.3 (NCH_2); 118.4, 119.0 ($\text{CH}=\underline{\text{C}}\text{H}_2$); 131.3, 131.4 ($\text{C}\underline{\text{H}}=\text{CH}_2$); 141.08, 141.12 (C-2), 148.5, 148.9 (C=O), 152.6, 152.9 (C-3a), 162.5, 163.1 (C-5). Найдено, %: С 51.38; Н 6.24; N 35.62. $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_6\text{O}$. Вычислено, %: С 51.27; Н 6.02; N 35.87

3-Аллил-5-(пирролидин-1-ил)[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]-[1,3,5]триазин-7(3*H*)-он (3c). Выход 1.62 г (66%). Белые кристаллы. Т. пл. 182–183 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3115, 3091, 3057, 2976, 2955, 2887, 1701, 1626, 1560, 1520, 1475, 1450, 1427, 1392, 1383, 1350, 1271, 1228, 945, 919, 897, 766, 740, 705. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.83–1.90 (4H, м, CH_2); 3.40–3.51 (4H, м, CH_2NCH_2); 4.56 (2H, д, $J = 5.6$, NCH_2); 5.18–5.32 (2H, м, $\text{CH}=\underline{\text{C}}\text{H}_2$); 5.94–6.07 (1H, м, $\text{C}\underline{\text{H}}=\text{CH}_2$); 8.65 (1H, с, Н-2). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 24.8 (2CH_2); 45.2 (NCH_2); 46.6 и 46.8 (CH_2NCH_2); 119.0 ($\text{CH}=\underline{\text{C}}\text{H}_2$); 131.3 ($\text{C}\underline{\text{H}}=\text{CH}_2$); 141.1 (C-2); 148.2 (C=O); 152.3 (C-3a); 160.8 (C-5). Найдено, %: С 53.52; Н 5.86; N 34.25. $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_6\text{O}$. Вычислено, %: С 53.65; Н 5.73; N 34.12.

3-Аллил-5-(пиперидин-1-ил)[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]-[1,3,5]триазин-7(3*H*)-он (3d). Выход 1.85 г (71%). Белые кристаллы. Т. пл. 178–179 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3120, 3050, 2937, 2919, 2852, 1693, 1619, 1556, 1517, 1446, 1421, 1396, 1301, 1255, 1195, 1135, 1110, 1027, 989, 948, 912, 854, 769, 715. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.38–1.69 (6H, м, 3CH_2); 3.73 (4H, уш. с, CH_2NCH_2); 4.57 (2H, д, $J = 5.6$, NCH_2); 5.16–5.34 (2H, м, $\text{CH}=\underline{\text{C}}\text{H}_2$); 5.89–6.09 (1H, м, $\text{C}\underline{\text{H}}=\text{CH}_2$); 8.65 (1H, с, Н-2). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 24.1 (CH_2); 25.4, 25.5 (3CH_2); 44.5 (NCH_2); 45.2 (CH_2NCH_2); 119.0 ($\text{CH}=\underline{\text{C}}\text{H}_2$); 131.2 ($\text{C}\underline{\text{H}}=\text{CH}_2$); 141.3 (C-2); 148.5 (C=O); 152.7 (C-3a); 161.6 (C-5). Найдено, %: С 55.54; Н 6.36; N 32.33. $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{O}$. Вычислено, %: С 55.37; Н 6.20; N 32.29.

3-Аллил-5-(морфолин-1-ил)[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]-[1,3,5]триазин-7(3*H*)-он (3e). Выход 1.91 г (73%). Белые кристаллы. Т. пл. 163–165 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3130, 3089, 3001, 2981, 2972, 2910, 2858, 1714, 1618, 1554, 1510, 1456, 1431, 1402, 1348, 1313, 1296, 1263,

1211, 1182, 1167, 1109, 1053, 1020, 995, 951, 887, 846, 806, 777, 768, 712. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.58–3.64 (4H, м, CH_2NCH_2); 3.70–3.76 (4H, м, CH_2OCH_2); 4.58 (2H, д. т., $J = 5.6$, $J = 1.5$, NCH_2); 5.21–5.30 (2H, м, $\text{CH}=\underline{\text{C}}\text{H}_2$); 5.94–6.07 (1H, м, $\text{C}\underline{\text{H}}=\text{CH}_2$); 8.69 (1H, с, Н-2). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 44.1 (NCH_2); 45.3 (CH_2NCH_2); 66.0 (CH_2OCH_2); 119.1 ($\text{CH}=\underline{\text{C}}\text{H}_2$); 131.2 ($\text{C}\underline{\text{H}}=\text{CH}_2$); 141.5 (C-2); 148.5 (C=O); 152.7 (C-3a); 162.1 (C-5). Найдено, %: С 50.52; Н 5.49; N 31.96. $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_6\text{O}_2$. Вычислено, %: С 50.38; Н 5.38; N 32.04.

3-Аллил-5-(адамантиламино)[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]-[1,3,5]триазин-7(3*H*)-он (3f). Выход 1.94 г (60%). Белые кристаллы. Т. пл. 196–197 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3238, 3151, 3111, 3080, 2958, 2908, 2848, 1709, 1697, 1649, 1620, 1566, 1541, 1483, 1445, 1360, 1342, 1306, 1272, 1219, 1117, 1092, 987, 914, 856, 775, 748. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.61 (6H, с, CH_2Ad); 1.98–2.12 (9H, м, CH Ad , CH_2Ad); 4.51 (0.5H, д, $J = 4.2$) и 4.59 (0.5H, д, $J = 5.1$, NCH_2); 5.13–5.35 (2H, м, $\text{CH}=\underline{\text{C}}\text{H}_2$); 5.93–6.07 (1H, м, $\text{C}\underline{\text{H}}=\text{CH}_2$); 7.18 (1H, с) и 7.27 (1H, с, NH); 8.60 (0.5H, с) и 8.65 (0.5H, с, Н-2). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 28.9, 29.0 (C- γ Ad); 40.7, 41.1 (C- δ Ad); 45.0, 45.8 (C- β Ad); 51.2, 51.3 (C- α Ad); 118.4, 119.2 ($\text{CH}=\underline{\text{C}}\text{H}_2$); 131.4, 131.5 ($\text{C}\underline{\text{H}}=\text{CH}_2$); 141.0, 141.2 (C-2); 148.3 (C=O); 152.2, 152.3 (C-3a); 162.6, 163.4 (CNHAd). Найдено, %: С 62.72; Н 6.95; N 25.63. $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}$. Вычислено, %: С 62.56; Н 6.79; N 25.75.

Реакция 5-аминозамещенных [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]-[1,3,5]триазин-7(3*H*)-онов 1a,d,e с (2-ацетоксиэтокси)-метилбромидом (общая методика). К суспензии 10 ммоль соединения 1a,d,e в 20 мл ацетонитрила добавляют 2.07 г (15 ммоль) K_2CO_3 и 0.18 г (0.5 ммоль) дибензо-18-краун-6. Реакционную смесь перемешивают в течение 20 мин при 20 °С, затем добавляют 5.91 г (30 ммоль) (2-ацетоксиэтокси)метилбромида, после чего перемешивание продолжают 120 ч. По окончании реакции растворитель отгоняют при пониженном давлении и остаток обрабатывают 30 мл воды. Осадок отфильтровывают, сушат на воздухе и перекристаллизовывают из ацетона. Получают соединения 4a,d,e.

(2-{[5-(Диметиламино)-7-оксо[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]-[1,3,5]триазин-3(7*H*)-ил]метокси}этил)ацетат (4a). Выход 1.33 г (45%). Белые кристаллы. Т. пл. 189–191 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3128, 3065, 2945, 2916, 2895, 2850, 1732, 1689, 1618, 1562, 1549, 1450, 1417, 1398, 1377, 1358, 1302, 1284, 1248, 1228, 1199, 1153, 1130, 1103, 1055, 1022, 1005, 951, 904, 895, 852, 821, 771, 748, 717. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.96 (3H, с, CH_3CO); 3.13 (6H, с, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 3.82–3.86 (2H, м, NCH_2OCH_2); 4.11–4.16 (2H, м, $\text{C}\underline{\text{H}}_2\text{OCOCCH}_3$); 5.40 (2H, с, NCH_2O); 8.75 (1H, с, Н-2). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 20.2 (CH_3); 36.5 ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 62.4, 67.6 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 72.6 (NCH_2O); 140.8 (C-2); 147.8 (C=O); 152.7 (C-3a); 162.8 ($\underline{\text{C}}-\text{NMe}_2$); 169.9 ($\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$). Найдено, %: С 44.75; Н 5.60; N 28.30. $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{O}_4$. Вычислено, %: С 44.59; Н 5.44; N 28.36.

(2-{[7-Оксо-5-(пиперидин-1-ил)[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]-[1,3,5]триазин-3(7*H*)-ил]метокси}этил)ацетат (4d). Выход 1.41 г (42%). Белые кристаллы. Т. пл. 142–144 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3105, 3053, 2958, 2937, 2885, 2794,

1782, 1736, 1709, 1622, 1545, 1504, 1473, 1454, 1427, 1404, 1358, 1331, 1252, 1205, 1163, 1124, 1082, 1066, 1053, 1002, 970, 954, 914, 889, 844, 800, 777, 748, 723, 696. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.45–1.55 (4H, м, CH_2); 1.57–1.68 (2H, м, CH_2); 1.96 (3H, с, CH_3CO); 3.74 (4H, т, $J = 5.5$, NCH_2); 3.83 (2H, т, $J = 7.2$, NCH_2OCH_2); 4.12 (2H, т, $J = 7.2$, $\text{CH}_2\text{OCOCCH}_3$); 5.40 (2H, с, NCH_2O); 8.82 (1H, с, Н-2). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 20.7 (CH_3); 24.0, 25.2 (3CH_2); 44.9 (CH_2NCH_2); 62.9, 67.1 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 72.6 (NCH_2O); 141.3 (C-2); 148.3 (C=O); 153.0 (C-3a); 161.8 (C-5); 170.7 ($\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$). Найдено, %: С 50.17; Н 6.11; N 24.87. $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_4$. Вычислено, %: С 49.99; Н 5.99; N 24.99.

(2-[[5-(Морфолин-1-ил)-7-оксо[1,2,4]триазоло[1,5-а]-[1,3,5]триазин-3(7H)-ил]метокси]этил)ацетат (4e). Выход 1.35 г (40%). Белые кристаллы. Т. пл. 155–156 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3130, 3101, 3059, 2970, 2960, 2939, 2876, 2856, 1734, 1699, 1620, 1593, 1558, 1531, 1460, 1444, 1400, 1311, 1298, 1240, 1209, 1184, 1115, 1099, 1057, 995, 885, 771, 746. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.96 (3H, с, CH_3), 3.58–3.66 (4H, м, CH_2NCH_2); 3.70–3.78 (4H, м, CH_2OCH_2); 3.78–3.84 (2H, м, NCH_2OCH_2); 4.07–4.14 (2H, м, $\text{CH}_2\text{OCOCCH}_3$); 5.40 (2H, с, NCH_2O); 8.84 (1H, с, Н-2). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 20.6 (CH_3); 44.2 (CH_2NCH_2); 62.7 ($\text{CH}_2\text{OCOCCH}_3$); 65.9 (CH_2OCH_2); 67.6 (NCH_2OCH_2); 72.7 (NCH_2O); 141.4 (C-2); 148.3 (C=O); 153.1 (C-3a); 162.1 (C-5); 170.3 ($\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$). Найдено, %: С 46.28; Н 5.52; N 24.61. $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}_5$. Вычислено, %: С 46.15; Н 5.36; N 24.84.

Удаление ацетильной защиты в соединениях 4a,d,e (общая методика). К суспензии 5 ммоль соединения 4a,d,e в 5 мл метанола приливают 0.33 мл (15 ммоль) 25% водного раствора аммиака и перемешивают в течение 5 ч при 20 °С. По окончании реакции растворитель отгоняют при пониженном давлении и остаток обрабатывают 15 мл воды. Осадок отфильтровывают, сушат на воздухе и перекристаллизовывают из ацетона. Получают соединения 5a,d,e.

3-[(2-Гидроксиэтокси)метил]-5-(диметиламино)-[1,2,4]триазоло[1,5-а][1,3,5]триазин-7(3H)-он (5a). Выход 1.16 г (91%). Белые кристаллы. Т. пл. 149–150 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3356, 3118, 3060, 2950, 2915, 2879, 1695, 1629, 1575, 1544, 1456, 1402, 1301, 1203, 1112, 1089, 1045, 1006, 896, 885, 821, 765, 744, 721. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.13 (6H, с, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 3.43–3.53 (2H, м, CH_2OH); 3.57–3.66 (2H, м, CH_2O); 4.71 (1H, т, $J = 5.0$, OH); 5.38 (2H, с, NCH_2O); 8.79 (1H, с, Н-2). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 36.3 ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 60.3 (CH_2OH); 71.6 (OCH_2); 73.0 (NCH_2O); 141.5 (C-2); 148.3 (C=O); 152.9 (C-3a); 163.1 ($\text{C}=\text{N}(\text{CH}_3)_2$). Найдено, %: С 42.79; Н 5.68; N 32.83. $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{N}_6\text{O}_3$. Вычислено, %: С 42.52; Н 5.55; N 33.05.

3-[(2-Гидроксиэтокси)метил]-5-(пиперидин-1-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а][1,3,5]триазин-7(3H)-он (5d). Выход 1.28 г (87%). Белые кристаллы. Т. пл. 124–125 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3330, 3120, 2933, 2852, 1699, 1621, 1556, 1521, 1454, 1411, 1313, 1238, 1200, 1118, 1083, 1045, 1020, 898, 883, 771, 713. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.46–1.56 (4H, м, 2CH_2); 1.57–1.67 (2H, м, CH_2);

3.45–3.52 (2H, м, CH_2OH); 3.58–3.64 (2H, м, CH_2O); 3.69–3.81 (4H, м, CH_2NCH_2); 4.67 (1H, т, $J = 5.4$, OH); 5.37 (2H, с, NCH_2O); 8.79 (1H, с, Н-2). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 24.0, 25.3, 25.5 (CH_2); 44.6 (CH_2NCH_2); 59.8 (CH_2OH); 71.6 (OCH_2); 72.9 (NCH_2O); 141.3 (C-2); 148.3 (C=O); 153.0 (C-3a); 161.7 (C-5). Найдено, %: С 49.15; Н 6.02; N 28.69. $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}_3$. Вычислено, %: С 48.97; Н 6.16; N 28.55.

3-[(2-Гидроксиэтокси)метил]-5-(морфолин-1-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а][1,3,5]триазин-7(3H)-он (5e). Выход 1.38 г (93%). Белые кристаллы. Т. пл. 114–115 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3349, 3118, 3041, 2939, 2923, 2867, 1703, 1626, 1558, 1523, 1502, 1444, 1409, 1315, 1290, 1236, 1201, 1122, 1080, 1043, 995, 887, 773, 738, 712. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.42–3.52 (2H, м, CH_2OH); 3.55–3.66 (6H, м, CH_2O , CH_2OCH_2); 3.68–3.81 (4H, м, CH_2NCH_2); 4.62–4.85 (1H, м, OH); 5.39 (2H, с, NCH_2O); 8.89 (1H, с, Н-2). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 44.2 (CH_2NCH_2); 59.8 (CH_2OH); 65.9 (CH_2OCH_2); 71.6 (OCH_2); 73.0 (NCH_2O); 141.6 (C-2); 148.4 (C=O); 153.0 (C-3a); 162.2 (C-5). Найдено, %: С 44.72; Н 5.61; N 28.31. $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{O}_4$. Вычислено, %: С 44.59; Н 5.44; N 28.36.

Квантово-химические расчеты проведены с помощью программы Gaussian-09,¹⁴ установленной на компьютерном кластере СамГТУ, методом, основанным на теории функционала плотности, с использованием функционала B3LYP в базисе 6-311++G(d,p). После оптимизации геометрии вычислена свободная энергия Гиббса при нормальных условиях суммированием электронной энергии, энергии нулевых колебаний и термической коррекции. Соответствие структуры минимуму энергии или переходному состоянию подтверждено соответственно отсутствием мнимых частот или присутствием единственной мнимой частоты, связанной с колебаниями образующейся и разрывающейся связей. Структура переходного состояния подтверждена также методом внутренних координат реакции (IRC) с использованием алгоритма HPC. Влияние растворителя (DMCO) учтено с помощью модели IEFPCM.

Файл сопроводительной информации, содержащий спектры ЯМР ^1H , ^{13}C соединений 2, 3a–f, 4a,d,e и 5a,d,e, и спектры 2D ^1H - ^{13}C НМВС соединений 2, 3c,d, а также рассчитанные кривые полной энергии вдоль IRC, доступен на сайте <http://hgs.osi.lv>.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки РФ в рамках выполнения проектной части государственного задания Самарскому государственному техническому университету (проект № 4.813.2014/K).

Список литературы

1. Sari, O.; Roy, V.; Agrofoglio, L. A. In *Chemical Synthesis of Nucleoside Analogues*; Merino, P., Ed.; John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, 2013, p. 49.
2. Guo, H.-M.; Wu, S.; Niu, H.-Y.; Song, G.; Qu, G.-R. In *Chemical Synthesis of Nucleoside Analogues*; Merino, P., Ed.; John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, 2013, p. 103.

3. (a) Saito, A.; Shimizu, B. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1977**, 50, 1596. (b) Khalymbadza, I. A.; Shestakova, T. S.; Subbotina, J. O.; Eltsov, O. S.; Musikhina, A. A.; Rusinov, V. L.; Chupakhin, O. N.; Karpenko, I. L.; Jasko, M. V.; Kukhanova, M. K.; Deev, S. L. *Tetrahedron* **2014**, 70, 1298. (c) Astakhov, A. V.; Sokolov, A. N.; Pyatakov, D. A.; Shishkina, S. V.; Shishkin, O. V.; Chernyshev, V. M. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2015**, 51, 1039. [Химия гетероцикл. соединений **2015**, 51, 1039.] (d) Rusinov, V. L.; Ulomskii, E. N.; Chupakhin, O. N.; Charushin, V. N. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2008**, 57, 985 [Изв. АН, Сер. хим. **2008**, 967.]
4. (a) Peng, H.; Kumaravel, G.; Yao, G.; Sha, L.; Wang, J.; Van Vlijmen, H.; Bohnert, T.; Huang, C.; Vu, C. B.; Ensinger, C. L.; Chang, H.; Engber, T. M.; Whalley, E. T.; Petter, R. C. *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 6218. (b) Vu, C. B.; Pan, D.; Peng, B.; Kumaravel, G.; Smits, G.; Jin, X.; Phadke, D.; Engber, T.; Huang, C.; Reilly, J.; Tam, S.; Grant, D.; Hetu, G.; Petter, R. C. *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 2009. (c) Vu, C. B.; Peng, B.; Kumaravel, G.; Smits, G.; Jin, X.; Phadke, D.; Engber, T.; Huang, C.; Reilly, J.; Tam, S.; Grant, D.; Hetu, G.; Chen, L.; Zhang, J.; Petter, R. C. *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 4291. (d) Vu, C. B.; Shields, P.; Peng, B.; Kumaravel, G.; Jin, X.; Phadke, D.; Wang, J.; Engber, T.; Ayyub, E.; Petter, R. C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, 14, 4835. (e) de Zwart, M.; Vollinga, R. C.; Beukers, M. W.; Slegers, D. F.; von Frijtag Drabbe Künzel, J. K.; de Groot, M.; Ijzerman, A. P. *Drug Dev. Res.* **1999**, 48, 95.
5. Akahoshi, F.; Okada, T.; Takeda, S.; Naito, Y.; Fukaya, C.; Kuwahara, S.; Kajii, M.; Nishimura, H.; Sugira, M. WO Patent 9503286.
6. Suzuki, F.; Koike, N.; Shimada, J.; Kitamura, S.; Ichikawa, S.; Nakamura, J.; Shiozaki, S. WO Patent 9507282.
7. (a) Bekircan, O.; K x k, M.; Kahveci, B.; Kolaylı, S. *Arch. Pharm.* **2005**, 338, 365. (b) Langdon, S. P.; Simmonds, R. J.; Stevens, M. F. G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1984**, 993.
8. (a) Cartwright, D.; Urlwin-Smith, P. L. US Patent 4133674. (b) Gesing, E.; Santel, H.-J.; Luerssen, K.; Schmidt, R. R. DE Patent 4106100. (c) Pearson, N.; Kleschick, W. US Patent 4605433. (d) Pearson, N.; Kleschick, W. US Patent 4685958. (e) Westermann, J.; Kruger, M.; Arndt, F.; Rees, R.; Koetter, C. DE Patent 3644343.
9. Kaiser, D. W.; Peters, G. A.; Wystrach, V. P. *J. Org. Chem.* **1953**, 18, 1610.
10. Bakharev, V. V.; Parfenov, V. E.; Ul'yankina, I. V.; Zavodskaya, A. V.; Selezneva, E. V.; Gidaspov, A. A.; Eltsov, O. S.; Slepukhin, P. A. *Tetrahedron* **2014**, 70, 6825.
11. Bakharev, V. V.; Parfenov, V. E.; Gidaspov, A. A.; Pimenov, A. A.; Slepukhin, P. A.; Suponitsky, K. Yu. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2015**, 51, 745. [Химия гетероцикл. соединений **2015**, 51, 745.]
12. Lieber, E.; Rao, C. N. R.; Chao, T. S.; Rubinstein, H. *Can. J. Chem.* **1958**, 36, 1441.
13. Shastin, A. V.; Godovikova, T. I.; Golova, S. P.; Povorin, M. V.; Dmitriev, D. E.; Dekaprilevich, M. O.; Strelenko, Y. A.; Struchkov, Y. T.; Khmel'nitskii, L. I.; Korsunskii, B. L. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1995**, 31, 601. [Химия гетероцикл. соединений **1995**, 679.]
14. Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Caricato, M.; Li, X.; Hratchian, H. P.; Izmaylov, A. F.; Bloino, J.; Zheng, G.; Sonnenberg, J. L.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Montgomery, J. A., Jr.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M.; Heyd, J. J.; Brothers, E.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Rega, N.; Millam, J. M.; Klene, M.; Knox, J. E.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Zakrzewski, V. G.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Farkas,  .; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cioslowski, J.; Fox, D. J. *Gaussian 09, Revision A.1*, Gaussian, Inc.: Wallingford, 2009.